

© EPDOC / EPO

PN - JP2200628 A 19900808  
 PD - 1990-08-08  
 PR - JP19890021488 19890131  
 OPD - 1989-01-31  
 TI - SUSTAINED-RELEASE ANTITUMOR AGENT AND PRODUCTION THEREOF  
 IN - UCHIDA ATSUMASA; NAKASO YASUJI  
 PA - CENTRAL GLASS CO LTD  
 IC - A61K9/18

© WPI / DERWENT

TI - Release-controlled anti-tumour agent - consisting of **porous** hydroxy **apatite** cpd. and anti-tumour agent in **pores**  
 PR - JP19890021488 19890131  
 PN - JP2200628 A 19900808 DW199038 000pp  
 PA - (CENG ) CENTRAL GLASS CO LTD  
 IC - A61K9/18

AB - J02200628 A release-controlled anti-tumour agent comprises (1) hydroxy **apatite** **porous** cpd. with 100-140 microns of ave. grain size and continuity of open **pores**, and (2) an anti-tumour agent as contained in the **pores**.

- Hydroxy **apatite** granules with 150-500 microns of ave. grain size is formed and heated at 1100-1300 deg C to form **porous** **apatite** cpn. After formation of an **hole** in the **apatite** with a drill, an anti-tumour agent (e.g. cisplatin) is filled in the **hole**. The **hole** is sealed with a filler (e.g. a cement filler consisting of alpha- **calcium** (III) **phosphate**, hydroxy **apatite**, nitric acid, and edible salt).

- USE/ADVANTAGE - Release-controlled anti-tumour agent. (5pp Dwg.No.0/0)ng

OPD - 1989-01-31  
 AN - 1990-286011 [38]

© PAJ / JPO

PN - JP2200628 A 19900808  
 PD - 1990-08-08  
 AP - JP19890021488 19890131  
 IN - UCHIDA ATSUMASA; others: 01  
 PA - CENTRAL GLASS CO LTD

TI - SUSTAINED-RELEASE ANTITUMOR AGENT AND PRODUCTION THEREOF

AB - PURPOSE: To obtain a sustained release antitumor agent having high concentration of anti-cancer **drug** in tumor, suppressing systemic side effects, having affinity to organisms by embedding the agent in tumor part, by adding an antitumor agent to the interior of **porous** material of **hydroxyapatite** having open **pore** with specific particle diameter.

- CONSTITUTION: An antitumor agent is added to the interior of **porous** material of **hydroxyapatite** comprising granules having 100-400µm average particle diameter, having continuously connected open **pore**. The antitumor agent is produced by molding granules of **hydroxyapatite** having 150-500µm average particle diameter so as not to collapse the granules, calcining the molded **hydroxyapatite** at 1,100-1,300 deg.C and embedding an antitumor agent in the interior. Since the agent is directly embedded in tumor part by a surgical method, the agent acts as a bone filler after removal of malignant tumor of cartilage, advantageously restores erased bone to the original state and promotes formation of new bone.

I - A61K9/18

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-200628

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)8月8日

A 61 K 9/18

7624-4C

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑮ 発明の名称 徐放性抗腫瘍剤およびその製造方法

⑯ 特 願 平1-21488

⑰ 出 願 平1(1989)1月31日

⑱ 発 明 者 内 田 淳 正 大阪府池田市井口堂2丁目8-11

⑲ 発 明 者 中 曾 泰 次 山口県宇部市末広町6-51

⑳ 出 願 人 セントラル硝子株式会社 山口県宇部市大字沖宇部5253番地

㉑ 代 理 人 弁理士 坂本 栄一

明 細 書

1. 発明の名称

徐放性抗腫瘍剤およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 平均粒径100～400  $\mu\text{m}$ の粒子からなり、連続して繋がった開気孔を有するヒドロキシアパタイト多孔体の内部に抗腫瘍剤を有することを特徴とする徐放性抗腫瘍剤。

(2) 平均粒径150～500  $\mu\text{m}$ ヒドロキシアパタイト顆粒を圧潰しないよう成形し、1100～1300℃の温度で焼成した後、内部に抗腫瘍剤を埋入することを特徴とする徐放性抗腫瘍剤の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、ヒドロキシアパタイトを充填剤として用いた徐放性抗腫瘍剤およびその製造方法に関し、詳しくは医療用材料として用いられる長期に渡って安定した効果を有する徐放性抗腫瘍剤およびその製造方法に関する。

〔従来技術とその解決しようとする課題〕

従来、癌治療には外科的治療法と内科的治療法とがあり、患者の病状に応じてその治療方法も種々使い分けられてきた。その中で化学療法は近年最も進歩の著しい分野であり、その治療成績は向上している。しかし一方、この化学療法はその著しい副作用のため、投与中止を余儀なくされることもある。

そのため、最近では抗癌剤の局所投与が注目を浴び、癌組織に対して直接投与して治療効果の向上を図ると共に、前述の重篤な副作用を回避する努力が行われているが、抗癌剤単独での直接投与はやはりかなりの副作用があり、また極短時間で抗癌剤が消滅するため余り大きな効果が期待できないという問題点があり、生体親和性のある材料を利用した徐放性の抗腫瘍剤の開発が要望されている。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らはこのような現状に鑑み、上記目的を達成するために鋭意検討を行った結果、生体親和性の優れたヒドロキシアパタイトを使用し、該

化合物を使用した焼結体の二次粒子径および細孔径を十分コントロールしたものを抗癌剤のカプセルとして用いることにより、長期に渡って安定した効果の持続する抗癌剤となることを見出し、本発明に到達したものである。

すなわち本発明は、平均粒径100～400  $\mu\text{m}$ の粒子からなり、連続して繋がった開気孔を有するヒドロキシアパタイト多孔体の内部に抗癌剤を有することを特徴とする徐放性抗癌剤、および平均粒径150～500  $\mu\text{m}$ ヒドロキシアパタイト顆粒を圧潰しないよう成形し、1100～1300℃の温度で焼成した後、内部に抗癌剤を埋入することを特徴とする徐放性抗癌剤の製造方法である。

本発明の徐放性抗癌剤の製造原料に用いられる、平均粒径150～500  $\mu\text{m}$ のヒドロキシアパタイト組成の顆粒としては、Ca/Pの原子比が1.45～1.70の範囲のヒドロキシアパタイト粉末を金型もしくはラバープレス等を用いて、1 kg/cm<sup>2</sup>以上の圧力で圧縮成形して造るか、もしくは圧縮成形後粉砕、篩分けして平均粒径150～500  $\mu\text{m}$ の顆粒

— 3 —

クリル酸アンモニウム、ポリアクリル酸、ポリビニールアルコール、ポリアクリル酸メチル、乳酸等あるいはリン酸カルシウム系の粉末を使用して成形してもよい。

このようにして得られた成形体を1100～1300℃で焼成することにより焼結された多孔体を得ることができる。

本発明では予め原料顆粒の粒径を揃える操作を行っているので、得られた焼結体中の二次粒子は、その粒子径が焼結によって約80%前後に減少するものの依然として球状を保ち、気孔径分布の幅が非常に狭く、空隙率が約30～40%で、連続して繋がった開気孔を有するヒドロキシアパタイト多孔体となり、その二次粒子径も100～400  $\mu\text{m}$ となる。

上述の多孔体は、水銀ポロメーターによる細孔径分布の測定、光学顕微鏡や走査型電子顕微鏡により確かめられ、例えば280  $\mu\text{m}$ の顆粒を使用したものの細孔径分布を測定した場合、40  $\mu\text{m}$ を中心に±20  $\mu\text{m}$ 以内に70%以上のものが入ってい

— 5 —

とする。

なお顆粒は、製品をより均一な多孔体にすることおよび鋭利な角があると後の焼結後において、均一な気孔径となりにくいため、球形に近い形をした方が望ましいので、プラスチックのボールを入れたポットミルでゆっくり回転させてやること等により、より球形度の上がった顆粒とすることができる。また顆粒の平均粒径は150  $\mu\text{m}$ 以下では得られる多孔体の細孔径が小さくなり、薬剤の流出速度が小さ過ぎるため薬効が期待できず、一方平均粒径が500  $\mu\text{m}$ 以上では、細孔径が大きくなり薬剤の流出速度が大きいため徐放剤としての効果が限られ、多孔体の強度も低下する。

次に、顆粒を所望の形状の型枠に入れ加圧成形するが、その圧力は製品の必要強度に応じて、顆粒が余り崩れない程度の範囲で自由に選択できる。

顆粒が崩れ易いときは、一旦最終焼成温度以下で焼成し、強度を上げる処理をしてから加圧成形してもよい。また、成形が難しいときは、水で湿らせて成形したり、有機系の結合剤例えばポリア

— 4 —

ルことがわかった。

また上記製法により得られる成形体の形は、球状、六面体状等種々の形をとることができるが、成形し易い形としては、六面体状のものであり、生体に埋め込みやすいことを考慮すると、各辺とも数cm以下のものが適当である。

抗癌剤を埋め込む方法としては、ドリル等で成形体の中心に適当な深さの穴開け加工を行い、抗癌剤を中に入れた後、生体親和性を有するような封鎖材をもちいて封鎖すればよい。

封鎖材の例としては、 $\alpha$ -リン酸三カルシウム（以後、 $\alpha$ -TCPと略す。）、ヒドロキシアパタイト、硝酸、食塩の混合物スラリーからなるセメント封鎖材等がある。

抗癌剤は、特に限られるものではないが、その中でもシスプラチン（以後、CDDPと略す。）が好ましい。

上述のように、原料の二次粒子径をコントロールにより焼結体内の細孔の分布状態や細孔径をコントロールすることができ、薬剤の放出速度が一

— 6 —

定となり、さらに放出速度もコントロールすることができる。

本発明の抗癌剤は、外科的な手法によって腫瘍部に直接埋め込むことによって抗癌剤の腫瘍内濃度を高め、全身的な副作用を抑制すると同時に、生体親和性を有するので手術後取り出す必要がなく、また軟骨部悪性腫瘍または転移性骨腫瘍等の摘出後の骨充填剤として働き切除した骨をもとの状態に戻すと同時に新生骨の生成を促進する役目も果たす。

その他、生体内に埋め込まれたヒドロキシアパタイトは、若干体液に溶解するため、腫瘍部位のカルシウム濃度が高くなるが、このカルジウムイオンは、腫瘍の増大を抑える効果も有し、これら全体の働きによって、本発明の抗腫瘍剤は極めて優れた抗腫瘍効果を奏するものとなる。

#### [実施例]

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明に係る実施例に限定されるものではない。

— 7 —

一次粒子径 $15\mu\text{m}$ 程度のヒドロキシアパタイト粉末をゴム製の袋に詰めした後 $1000\text{ kg/cm}^2$ の圧力でラバープレスし、取り出した後に $700^\circ\text{C}$ で $1\text{ hr}$ 仮焼し、軽く粉砕、篩分けを行い、平均粒径 $250\mu\text{m}$ の顆粒を製造した。

次に、上述の方法により製造したHAPの顆粒に $1\text{ wt}\%$ のポリアクリル酸アンモニウムをバインダーとして $5\text{ wt}\%$ 添加し、 $2\sim 3\text{ kg/cm}^2$ の圧力で $4\times 4\times 3\text{ mm}$ の六面体の形状に成形し、 $1250^\circ\text{C}$ で $2\text{ hr}$ 焼成する。次に $4\times 4\text{ (mm)}$ の面の中心に $2\phi\times 2\text{ mm}$ の大きさの穴開け加工を行った後、CDDP: $0.5\text{ mg}$ を穴の中に設置し、セメント封鎖剤 [ $\alpha\text{-TCP}$ : HAP :  $4\text{N-硝酸}$  :  $1\text{N-食塩水}$  (重量比) =  $100:100:0.6:70$ ] を約 $30\text{秒}$ 混練した後穴の中に投入し、封鎖を行い、CDDPを中に含んだヒドロキシアパタイトのカプセルを得た。

#### 実施例 3、4

CDDPの量を実施例3では $1.0\text{ mg}$ 、実施例4ではCDDPをを埋入せず、その他の工程は実施例2と全く同様に実施し、ヒドロキシアパタイトのカプセル

#### 実施例 1

一次粒子径 $15\mu\text{m}$ 程度のヒドロキシアパタイト粉末をゴム製の袋に詰めした後 $1000\text{ kg/cm}^2$ の圧力でラバープレスし、取り出した後に $700^\circ\text{C}$ で $1\text{ hr}$ 仮焼し、軽く粉砕、篩分けを行い、更にボットミルをゆっくり回転させて球状化操作を行い、平均粒径 $300\mu\text{m}$ の顆粒を製造した。

次に、上述の方法により製造したヒドロキシアパタイト (以後、HAP と略す。) の顆粒に $1\text{ wt}\%$ のポリアクリル酸アンモニウムををバインダーとして $5\text{ wt}\%$ 添加し、 $2\sim 3\text{ kg/cm}^2$ の圧力で $10\times 10\times 10\text{ mm}$ の六面体の形状に成形し、 $1250^\circ\text{C}$ で $2\text{ hr}$ 焼成する。次に $10\times 10\text{ (mm)}$ の面の中心に $6\phi\times 6\text{ mm}$ の大きさの穴開け加工を行った後、CDDP: $100\text{ mg}$ を穴の中に設置し、セメント封鎖剤 [ $\alpha\text{-TCP}$ : HAP :  $4\text{N-硝酸}$  :  $1\text{N-食塩水}$  (重量比) =  $100:100:0.6:70$ ] を約 $30\text{秒}$ 混練した後、穴の中に投入し、封鎖を行い、CDDPを中に含んだヒドロキシアパタイトのカプセルを得た。

#### 実施例 2

— 8 —

ルを得た。

#### 実施例 5

実施例1の方法で製作した六面体状のヒドロキシアパタイトのカプセル2個 (サンプル1、サンプル2とする。) を用い、 $10\text{ cc}$ の合成培養液 Ham F12 を入れたシャーレに該カプセルを投入した後、 $37^\circ\text{C}$ で溶出試験を行った。その時の液中のCDDP濃度と経過日数の関係を第1表に示す。溶液は第1表に示す日ごとに新しいものと取り替えた。従って一日で新しい溶液と取り替えた場合もあれば、数日放置した後、取り替えた場合もある。

第 1 表

経時変化(日)	1	2	5	6	7	8	11	13	14
サンプル1 ( $\mu\text{g/ml}$ )	561	458	771	418	396	566	1180	929	508
サンプル2 ( $\mu\text{g/ml}$ )	636	589	1120	443	409	500	1160	877	480

この結果からわかるように、当然周囲の液濃度によって溶出速度の違いはあるものの、同じ日々の間隔で測定したものはほぼ同じ濃度になっており、経過日数に関わらず安定した溶出速度を保つ

— 9 —

— 10 —

ていることがわかる。

#### 実施例 6

実施例 2～4 で製造したヒドロキシアパタイトのカプセルを用い、マウスの BF 移植腫瘍部に直接投与し、CDDP 大量 (LD50 量) 腹腔内投与と抗腫瘍効果の比較を行った。カプセルの埋め込み方法は、まずカプセルはエチレンオキサイドによるガス滅菌を行い、手術器具はオートクレーブを用いて 120℃、20 分間の滅菌を行った。用いたマウスは C3H である。

手術は両背に移植した腫瘍が直径 1 cm となった時点で行った。まずマウスを固定し、背部皮膚をヒビテンアルコールにて消毒し、腫瘍縁より約 1 cm 離れた位置で皮切を加え、皮下を剥離し、カプセルを移植腫瘍表面に留置し、皮切部をクレメンにて閉鎖した。抗腫瘍効果の判定は、腫瘍体積をもって表わし、腫瘍径をノギスで測定し、体積 (V) =  $\pi \times (\text{長径} \times \text{短径} \times \text{高さ}) \times 1/6$  とした。

一方 CDDP 大量 (LD50 量) 腹腔内投与は、同じく腫瘍径が約 1 cm となった時点で静脈注射 (I.P.) に

より行い、投与回数は一回、投与量は予備実験で求めた C3H マウスの LD50、30  $\mu$ g/Body である。効果判定は、同様に腫瘍体積をもって示した。

結果を第 1 図に示す。CDDP 0mg は実施例 4 で CDDP 0.5mg は実施例 2 で、CDDP 1.0mg は実施例 3 でそれぞれ得た徐放性抗腫瘍剤を使用して、その効果を調べたものである。この結果からわかるように、抗腫瘍剤無添加の場合に比較して腫瘍の増大防止の効果が著しく、LD50 量の腹腔内より効果があることがわかった。すなわち、本実施例の方法による腫瘍部への直接投与は十分な量であるが、一方生体中の CDDP 濃度は非常に低く、十分安全な量であることがわかった。

#### 〔発明の効果〕

本発明の徐放性抗腫瘍剤は、粒径の揃ったヒドロキシアパタイト顆粒を焼結したものであり、従って二次粒子の粒径が揃っており、かつ連続して繋がった開気孔を有するため、安定した放出速度を示し、直接腫瘍部に直接投与することにより長期に渡って著しい抗腫瘍効果を示すと共に、局所

— 1 1 —

— 1 2 —

的な投与で十分生体には安全な量であることがわかった。

#### 4. 図面の簡単な説明

第 1 図は、実施例 6 の結果で、腫瘍移植後の日数と腫瘍体積の関係を表わすグラフである。

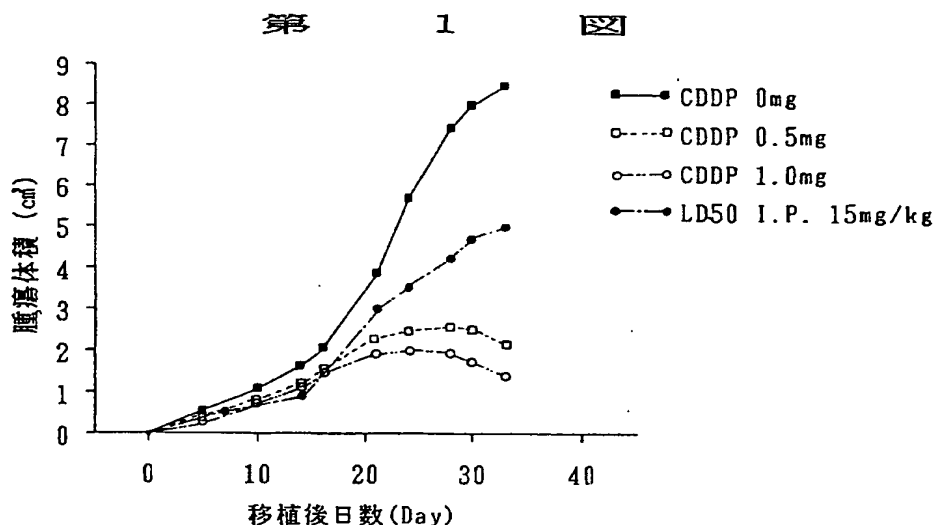
特許出願人 セントラル硝子株式会社

代理人 弁理士 坂 本 栄



— 1 3 —

図面の浄書（内容に変更なし）



手続補正書（方式）

平成元年 8 月 11 日

特許庁長官 吉 田 文 毅 殿

1. 事件の表示 平成 1 年特許願第 21488 号
2. 発明の名称 徐放性抗腫瘍剤およびその製造法
3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人  
 住所 山口県宇部市大字沖字部 5 2 5 3 番地  
 名称 (220) セントラル硝子株式会社  
 代表者 和 田 角 平

4. 代理人

住所 東京都杉並区堀ノ内一丁目 8 番 3-607 号  
 郵便番号 166 電話 (03) 311-0665  
 氏名 (7098) 弁理士 坂 本 栄 一

5. 補正命令の日付 平成元年 4 月 25 日（発送日）
6. 補正の対象 図面
7. 補正の内容

願書に最初に添付した図面の浄書・別紙の通り  
 （内容に変更なし）

方式  
 審査

古川



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**